

개에서 발생한 부신피질기능저하증 치료 증례

정탁검 · 박형진 · 김덕환 · 송근호*

충남대학교 수의과대학 동물외과학연구소

Treatment for Hypoadrenocorticism in a Dog

Tak-Geom Jeong, Hyung-Jin Park, Duck-Hwan Kim and Kun-Ho Song*

Research Institute of Veterinary Medicine and College of Veterinary Medicine,
Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Abstract : 7-year-old, female, Maltese dog was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Chungnam National University with the history of vomiting, anorexia, weight loss, lethargy, intermittent hypothermia, polyuria and polydipsia. Depression and weight loss were found by physical examination. A complete blood count indicated mild anemia and thrombocytopenia. Serum biochemical profile demonstrated increased in CK, ALB/GLOB and potassium and decreased in TP, GLOB, sodium and chloride. ACTH stimulation test revealed decreased pre- and post-cortisol concentrations. Urinalysis demonstrated decreased urine specific gravity. After ACTH stimulation test, DOCP (desoxycorticosterone) (2.2 mg/kg) was injected. Medications including prednisolone (0.2 mg/kg), lefotil ($\frac{1}{4}$ T/head), silymarin (10 mg/kg), SAME (10 mg/kg), ranitidine (1 mg/kg) and tachion (1 mg/kg) were administrated twice a daily. After treatment, the prognosis was very good until now.

Key words: hypoadrenocorticism, desoxycorticosterone (DOCP), dog

서 론

부신피질기능저하증은 부신피질의 글루코코티코이드와 미네랄코티코이드의 생산과 분비 결핍에 의한 증후군을 말하며, 개에서는 약 0.36-0.5%의 발병률을 보이는 드문 질병이다^{2,5,8}. 호발 품종으로는

Great dane, Portuguese water dogs, Rottweilers, Standard poodles, West highland white terriers 및 Soft-coated wheaten terriers 등이 있으며, 암컷 개에서 약 70%의 비율로 발생한다^{4,5,12,13}. 호발 연령은 어리거나 중년령이며, 평균 4-6년령에서 주로 나타난다^{4,5,13}.

*Corresponding author: 042-821-6789, songkh@cnu.ac.kr

부신피질기능저하증은 원발성과 속발성으로 구분되는데, 원발성은 특발성 부신피질위축 (idiopathic adrenocortical atrophy), 약물매개성 부신피질괴사 (drug-induced adrenocortical necrosis) 및 양측 부신피질제거술 (bilateral adrenalectomy) 등에 의해 발생할 수 있으며, 양측 부신피질의 진행성 파괴로 인해 90% 이상의 기능이 소실되어 모든 부신피질 호르몬이 결핍되는 상태를 말한다⁵. 속발성은 파괴성 병변 (destructive lesions), 의인성 상태 (iatrogenic condition) 등에 의해 발생할 수 있으며, adrenocorticotrophic hormone (ACTH)의 생산과 분비 결핍으로 인한 부신피질의 위축으로 글루코코티코이드의 분비가 불량해지는 상태를 말한다⁵.

미네랄코르티코이드의 결핍은 근위세뇨관에서 일어나는 나트륨과 염소 재흡수 능력의 장애와, 원위세뇨관에서 일어나는 나트륨과의 교환을 통한 칼륨 배출의 부전을 일으킨다⁵. 이 때문에 저나트륨혈증과 고칼륨혈증이 발생하게 되며, 저혈량증, 저혈압, 근허약 및 심전도 장애 등이 발생하게 된다. 글루코코티코이드의 결핍 또한 스트레스 내성의 감소, 식욕부진, 구토, 설사, 복부통증 및 기면과 같은 문제를 야기할 수 있다⁵.

부신피질기능저하증의 임상증상은 분명하게 구분되지는 않지만 급성형과 만성형으로 나뉜다. 이들의 대표적인 임상증상으로는 식욕부진, 기면, 허약, 구토, 체중감소, 탈수, 설사, 다뇨/다뇨, 약맥 및 서맥 등이 있으며, 일반적으로 급성형보다 만성형이 더 흔한 형태이다^{4,5,13}.

진단적 검사상 전혈구검사에서는 호산구증가증과 림프구증가증이 나타날 수 있으며, 경증의 빈혈 또한 있을 수 있다^{2,4,5,13}. 혈청 생화학 검사상에서는 저나트륨혈증과 고칼륨혈증이 나타날 수 있는데, 이를 통해 나트륨과 칼륨의 비율을 측정하여 25:1 미만이면 부신피질기능저하증을 의심해볼 수 있다^{1,2,5,13}. 또한 저나트륨혈증과 관련하여 저염소혈증도 나타날 수 있다. BUN과 creatinine은 상승할 수 있는데, 그 이유는 신장 관류와 사구체 여과 비율이 감소했기 때문이다. 그밖에 고칼슘혈증, 저혈당증, 저알부민혈증, 간 효소 농도의 증가, 대사성 산증 등이 나타날 수 있다. X-ray 검사상에서는 저혈량증과 탈수의 정도에 소심증, 소간증 및 후대정맥 크

기의 감소 등이 보여질 수 있으며, 심전도는 칼륨의 농도에 따라 T파의 높아짐, Q-T간격의 좁아짐, QRS간격의 증가 등을 관찰할 수 있다^{2,4,5,13,15}. 내분비 검사로는 ACTH 자극 시험, 내인성 ACTH 농도 검사, 알도스테론 농도 검사 등이 있으며 그 중 ACTH 자극 시험이 부신피질기능저하증을 확진할 수 있는 가장 중요한 검사방법이다^{2,4,5,9,10}. 그러나 이는 원발성과 속발성을 구분할 수 있는 검사방법은 아니며, 내인성 ACTH 농도 검사를 통해 구분할 수 있다^{2,4,5}. 알도스테론 농도 검사 역시 원발성과 속발성을 구분하는데 도움을 주지만, 위의 검사방법에 비해 진단적 가치는 떨어진다.

치료방법으로 생리식염수를 통한 수액요법은 혈액을 희석하고 신장 관류와 사구체 여과를 향상시킴으로써 생명에 치명적인 고칼륨혈증을 교정한다^{4,5,9,13,15}. 또한 저혈량증 및 저나트륨혈증, 저염소혈증의 교정에도 도움을 주며, 대부분의 경우 12시간 이내에 빠른 반응을 보이게 된다. 저혈당증이 있는 환측에서는 생리식염수에 5% dextrose를 주입하여 공급해 주어야 한다. 염분은 저나트륨혈증의 교정을 위해 사용되며, fludrocortisone이 고용량 필요한 환측에서 용량을 줄여주기 위해 사용되기도 한다^{2,4,5,13}.

글루코코티코이드 치료를 위한 약물로는 hydrocortisone, prednisolone 및 dexamethasone 등이 있다. 그 중 hydrocortisone과 prednisolone은 ACTH 자극 시험에서 코티솔 농도를 증가시킬 수 있기 때문에 검사 이전에는 사용을 금하여야 한다^{4,5}. 또한 이러한 치료는 과용량 등으로 인한 의인성 부신피질기능항진증이 부작용으로 나타날 수 있기 때문에 주의하여야 한다. 미네랄코르티코이드 치료를 위한 약물로는 fludrocortisone과 desoxycorticosterone (DOCP)이 있다. Fludrocortisone은 경구용 제제이며 미네랄코르티코이드 효과 이외에 글루코코티코이드 효과 또한 가지고 있기 때문에 이를 이용해 환측을 조절할 경우에는 글루코코티코이드 치료가 매일 요구되지는 않는다^{2,5}. 그러나 이러한 이유 때문에 과용량을 사용할 경우에는 글루코코티코이드 치료에서와 같이 의인성 부신피질기능항진증이 부작용으로 발생할 수 있다. DOCP는 주사용 제제이며 미네랄코르티코이드의 대체효과가 뛰어나고 글루코코티코이드의 효과는 없는 성질을 가지고 있다^{2,5}. 따라서 의인성 부신피질기능항진증

의 위험성은 없지만 반대로 글루코코티코이드 치료를 병행하지 않을 경우 식욕부진과 활력저하 등의 증상을 보일 수 있다. 부신피질기능저하증에 이환된 환축의 생존기간 평균 4.7년이며, 적절한 유지요법과 함께 보호자의 교육이 이루어진다면 예후는 매우 양호하다^{4,5,9}. 나이, 품종, 성별은 생존기간에 영향을 미치지 않으며, fludrocortisone과 DOCP 두 약물간의 치료효과로 인한 생존기간에도 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다^{5,7,9}. 본 증례는 부신피질기능저하증으로 진단된 개에서 DOCP, prednisolone 등으로 치료하여 양호한 치료 효과를 나타내어 이를 보고하고자 한다.

증 례

병력 및 임상증상

7세의 암컷 말티즈견이 내원 5일 전부터 흰색 포말성의 구토와 함께 식욕부진 증세를 보였다. 이후 지역 동물병원에 내원하여 구토, 식욕부진, 체중감소, 기면, 간헐적인 체온저하 및 다음/다뇨를 확인하였으며, 정확한 진단과 치료를 위해 본원에 내원하게 되었다.

신체검사, 혈액 및 혈액화학적 검사

신체검사 결과 체중은 1.6 kg, 체온은 38.2°C, 심박수는 108회/분, 혈떡거리는 호흡을 확인하였으며, 활력저하와 야위가 관찰되었다. 실험실적 검사 결과, 전 혈구 검사상에서 RBC는 5.22 (5.5-8.5 $\times 10^6/\mu\text{l}$)이었으며 PLT는 89 (120-600 $\times 10^3/\mu\text{l}$)로 모두 감소된 상태였다. 혈액화학적 검사상에서는 CK가 524 (51-485 U/L), ALB/GLOB가 2.2 (0.4-1.5)로 증가된 상태였으며, TP가 4.0 (5.0-8.3 g/dl), GLOB가 1.2 (2.2-5.9 g/dl)로 감소된 상태였다. 혈청 전해질 검사상에서는 Na가 106.5 (137-149 mEq/L), Cl이 78.5 (99-110 mEq/L)로 감소된 상태였으며, K가 5.83 (3.7-5.6 mEq/L)로 증가된 상태였다. 따라서 이를 통해 나트륨과 칼륨의 비율 (Na : K ratio)을 측정한 결과 18:1 (27-40:1)로 낮게 나타났다. ACTH 자극 시험의 결과에서는 자극 전 코티솔 농도 (1.0-6.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$)와 자극 후 코티솔 농도 (5.50-20.00

$\mu\text{g}/\text{dl}$)가 모두 1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 미만으로 나타났다.

기타 검사

cPLI kit 검사상에서는 음성반응이 나타났으며, 흉부와 복부 X-ray 검사, 복부초음파 검사상에서도 특이소견이 관찰되지 않았다. 질 도말 검사상에서는 발정 휴지기임을 확인할 수 있었고, 요 검사상에서는 요비중이 1.000으로 낮게 나타났다.

진단

병력 및 임상증상, 신체검사 및 혈액학적 검사, 그 밖의 진단학적 검사 결과를 토대로 원발성 전형적 부신피질기능저하증으로 진단하고 치료하였다.

치료 및 예후

환축은 입원조치 후 저나트륨혈증과 고칼륨혈증을 교정하기 위해 수액을 생리식염수로 처방하였으며, 이후 NaHCO_3 을 2시간 동안 지속률주입 (constant rate infusion)로 정맥주사 한 뒤 식욕부진과 구토에 대한 처방으로 수액을 하루 동안 PPN (peripheral parenteral nutrition)으로 교체하였다. 또한 하루 1회 dexamethasone (1 mg/kg) 정맥주사 하였으며, cefazoline (20 mg/kg), metronidazole (10 mg/kg), tachment (1 mg/kg) 및 ranitidine (1 mg/kg)등을 하루 2회 정맥주사 하였다. 전해질 불균형은 입원 2일째부터 정상적으로 교정되었으며, 구토 또한 없었다. ACTH 자극 시험 결과를 통해 부신피질기능저하증으로 확진한 후 DOCP (2.2 mg/kg) 근육주사 하였으며 또한 prednisolone (0.2 mg/kg), lefotil (1/4T/head), silymarin (10 mg/kg), SAME (10 mg/kg), ranitidine (1 mg/kg) 및 tachment (1 mg/kg)등을 하루 2회 7일간 경구투여 하였다. 입원 7일째에 실시한 전해질 검사상에서는 이상소견이 관찰되지 않았지만, 전혈구 검사상에서 RBC는 3.26 (5.5-8.5 $\times 10^6/\mu\text{l}$), Hct는 22.9 (35.0-55.0%), Hb는 8.8 (10.0-18.0 g/dl)로 감소된 상태였으며, WBC는 21.5 (6.0-17.0 $\times 10^3/\mu\text{l}$)로 증가된 상태였다. RPI (reticulocyte production index) 검사상에서는 2.27 (≥ 1.00)로 재생성 빈혈임을 알 수 있었다. 하루 뒤에도 이러한 상태가 변하지 않았기 때문에 cefotaxime (30 mg/kg)을 하루 3회 정맥주사 처방

하였다. 입원 10일째에 실시한 전 혈구 검사상에서 RBC는 3.82 (5.5-8.5 $\times 10^6/\mu\text{l}$), Hct는 28.3 (35.0-55.0%), Hb는 9.6 (10.0-18.0 g/dl)로 감소된 상태였으나 이전보다는 증가된 양상을 보였으며, WBC는 17.52 (6.0-17.0 $\times 10^3/\mu\text{l}$)로 정상범위보다 약간 증가된 상태였다. 전해질 검사상에서는 이상소견이 관찰되지 않았으며, 요 검사상에서도 요 비중이 1.020으로 내원 당일에 비해 요 비중이 증가한 것을 확인하였고 심전도검사상에서도 특이소견은 발견되지 않았다. 따라서 퇴원조치 한 뒤 일주일 뒤 재진을 계획하였다.

DOCP (desoxycorticosterone pivalate) 투여 10일 후 재진 당시 일반상태 모두 양호하였으며, 전혈구 검사와 혈청 전해질 검사에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 혈청 전해질검사상에서도 별다른 이상이 관찰되지 않았다.

고 찰

부신피질기능저하증이란 부신피질의 글루코코티코이드와 미네랄로코티코이드의 생산과 분비 결핍에 의한 증후군을 말하며, 개에서는 약 0.36-0.5%의 발병률을 보이는 드문 질병이다. 원발성은 양측 부신피질의 진행성 파괴로 인해 90% 이상의 기능이 상실되어 모든 부신 피질 호르몬이 결핍되는 상태를 말한다. 이중 약 5-10%에서는 초기 검사상 정상적인 전해질 농도를 보이는 경우가 있는데, 이를 비전형적 형태라고 한다^{5,8,12,13,14}. 이 경우는 원발성의 초기 혹은 경증의 경우로 보이며, 시간이 경과하면 전형적인 형태인 전해질 농도의 이상을 보이는 경우로 발전하게 된다. 원발성의 원인으로는 특발성 부신피질 위축 (idiopathic adrenocortical atrophy), 약물매개성 부신피질 괴사 (drug-induced adrenocortical necrosis), 양측 부신 절제술 (bilateral adrenalectomy) 등이 있다. 그 중 특발성 부신피질 위축이 개에서 가장 흔한 원인이며, 부신 피질의 면역매개성 파괴가 그 원인으로 생각되고 있다^{4,5,12}. 사람에서는 21-hydroxylase가 주요 자가항원으로 알려져 있다⁵. 약물매개성 부신피질괴사는 주로 부신피질기능향진증의 치료로써 mitotane이나 trilostane을 사용했을

경우에 발생하게 된다^{3,5}. 또한 뇌하수체 의존성 부신피질기능향진증의 치료로써 양측 부신 절제술을 실시한 경우도 부신피질기능저하증이 나타나게 된다⁵. 그 밖의 원인으로는 드물지만 부신의 출혈이나 경색, 육아종이나 신생물 등에 의한 경우가 있을 수 있다⁵.

속발성은 ACTH (adrenocorticotropic hormone)의 생산과 분비 결핍으로 인한 부신 피질의 위축으로 글루코코티코이드의 분비가 불량해지는 상태를 말한다. 이때 일반적으로 미네랄로코티코이드의 생산은 감소하기는 하지만 혈청 나트륨과 칼륨의 농도를 조절하기에는 적절한 양으로 유지되는데, 이는 ACTH가 미네랄로코티코이드 생산에서 오직 작은 효과만을 가지기 때문이다⁵. 속발성의 원인으로는 파괴성 병변, 의인성 상태등이 있다. 그러나 가장 흔한 경우는 의인성으로써, 글루코코티코이드 약물에 의한 장기적인 ACTH의 억압과 관련되어 나타나게 된다^{4,5}.

부신피질기능저하증의 임상증상은 분명하게 구분되지는 않지만 급성형과 만성형으로 나누어 볼 수 있다. Greco⁶는 부신피질기능저하증에 이환된 225마리의 개에서 기면, 식욕부진, 구토, 탈수, 설사, 저체온증 및 다음/다뇨 등의 임상증상이 나타났으며, 또한 고칼륨혈증, 질소혈증과 고인혈증, 저나트륨혈증, 낮은 요비중, 저염소혈증 및 빈혈 등의 소견이 나타났음을 보고하였다. 본 증례에서도 기면, 식욕부진, 구토, 저체온증 및 다음/다뇨 등과 같은 임상증상이 나타났으며, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 낮은 요비중 및 저염소혈증 등과 같은 소견이 관찰되었다.

진단적 검사 중 내분비 검사로는 ACTH 자극 시험, 내인성 ACTH 농도 검사, 알도스테론 농도 검사 등이 있다. 그 중 ACTH 자극 시험이 부신피질기능저하증을 확진 할 수 있는 가장 중요한 검사방법이다. 부신피질기능저하증에 이환된 약 85%의 개에서 ACTH 자극 전과 후의 코티솔 농도가 1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하를 나타내며, 90%이상의 개에서 2.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 를 넘지 않는다⁵. 내인성 ACTH 농도 검사상에서는 원발성의 경우 네거티브 피드백의 결여로 인해 내인성 ACTH의 농도가 500 pg/ml를 넘는 반면, 속발성의 경우에는 5 pg/ml 이하로 측정된다^{2,5}. 본 증례에서도 ACTH 자극 시험에서 자극 전과 후의 코티솔

농도가 모두 1.0 µg/dl 이하를 나타내었다.

미네랄로코티코이드 치료를 위한 약물로는 fludrocortisone과 DOCP이 있다. Fludrocortisone은 경구용 제제이며, 하루에 15 µg/kg의 투여로 시작하여 5-7일 후에 전해질 수치를 평가해 정상범위에 도달할 때까지 용량을 조절하게 된다^{5,9,13}. 이러한 용량의 조절은 처음 6-8개월 동안 이루어지기도 한다. 최종 용량의 중간 값은 23µg/kg이다. Kintzer와 Peterson⁷은 부신피질기능저하증을 가진 200마리의 개를 치료하는 과정에서 27마리가 fludrocortisone 치료의 부작용으로 인해 DOCP로 교체하였다고 보고하였다. DOCP는 주사용 제제이며, 매 25일마다 2.2 mg/kg 투여를 시작으로 하여 투여 12일, 25일째마다 전해질 농도를 측정하여 조절이 잘 되고 있는지를 평가해야 하는데, 이러한 평가는 적정 용량과 투여간격이 정해지고 난 이후로도 2-3주기까지 이루어져야 한다^{2,4,5,9,11,13}. 투여 12일째의 평가는 DOCP의 최고 효과를 평가하는 것으로, 이때 전해질이 조절되지 않고 있다면 용량을 증감해야 한다. 반면 투여 25일째의 평가는 DOCP의 지속시간을 평가하는 것으로, 이때 전해질이 조절되지 않고 있다면 투여간격을 증감해야 한다. 보통 용량은 한번에 5-10%씩 증감하며, 투여간격은 하루씩 증감하게 된다. 이를 통해 환축이 안정화 되었다면, 재진 횟수는 일년에 3-4회 정도까지 감소시킬 수 있다^{4,9}.

초기 검사에서 전해질 농도가 정상인 환축에서도 미네랄로코티코이드 치료를 시행하는 것은 아직 논란의 여지가 있다^{5,14}. 치료를 해야 하는 이유 중 하나로 비전형적인 형태에서는 전해질 농도가 정상으로 나타나게 되는데, 이러한 환축에서는 미네랄로코티코이드 치료가 필요하기 때문이다. 또한 Fludrocortisone과 DOCP 역시 글루코코티코이드 약물과 마찬가지로 ACTH 자극 시험이 끝난 이후 투여를 시작하는 것이 좋다⁵.

이와 같은 내용을 적절히 평가하고 좋은 예후를 보이기 위해서는 보호자의 교육이 매우 중요한데, 정기적인 재평가에 대한 충분한 이해와 실천, 그리고 부작용에 대한 충분한 설명이 필요하다.

결 론

7세의 암컷 말티즈견이 내원 5일 전부터 흰색 포말성의 구토와 함께 식욕부진 증세를 보여 지역 동물병원에서 구토, 식욕부진, 체중감소, 기면, 간헐적인 체온저하 및 다음/다뇨를 확인하여 내분비 질환으로 의심되어, 정확한 진단과 치료를 위해 본원에 내원하게 되었다. 내원 당시의 전해질검사에서 나트륨과 칼륨의 비율이상과 ACTH 자극 시험을 통해 전형적 부신피질기능저하증으로 확진하여 DOCP와 prednisolone으로 치료하여 현재 매우 양호한 상태를 유지하고 있는 증례이다.

참고문헌

1. Adler JA, Drobatz KJ, Hess RS. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1168-1173.
2. Bichard SJ, Sherding RG. *Saunders manual of small animal practice*. 3rd ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006: 357-360.
3. Chapman PS, Kelly DF, Archer J et al. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 307-310.
4. Cote E. *Clinical veterinary advisor dogs and cats*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007: 561-564.
5. Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2005: 1612-1622.
6. Greco DS. Hypoadrenocorticism in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007; 22: 32-35.
7. Kintzer PP, Peterson ME. Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 43-49.
8. Klein SC, Peterson ME. Canine hypoadrenocorticism: Part I. *Can Vet J* 2010; 51: 63-69.
9. Klein SC, Peterson ME. Canine hypoadrenocorticism: Part II. *Can Vet J* 2010; 51: 179-184.
10. Lathan P, Moore GE, Zambon S et al. Use of

a low-dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1070-1073.

11. Lathan P, Tyler J. Canine hypoadrenocorticism: diagnosis and treatment. *Med Anim Heal Compen* 2005; 27: 121-132.
12. Morgan RV. Handbook of small animal practice. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 2008; 478-480.
13. Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier. 2009; 836-842.
14. Peterson ME, Kintzer PP. Hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. The 30th annual Royal Canin/OSU Symposium 2006; 1: 20-25.
15. Schaer M. The Treatment of Acute adrenocortical insufficiency in the dog. *J Vet Emerg Crit Care* 2001; 11: 7-14.